

Generalversammlung vom 29. April 1916.

Vorsitzender: Hr. H. Wichelhaus, Vizepräsident.

Die Generalversammlung wird um 7 Uhr durch folgende Ansprache des Vorsitzenden eröffnet:

»Vor einigen Tagen war ich in München mit unserem Präsidenten, Hrn. Knorr, zusammen und kann erfreuliche Besserung seines Befindens melden. Nach Erörterung der Frage einer Reise hierher und Leitung der Generalversammlung schien es ihm aber geboten, davon Abstand zu nehmen.

Ich eröffne daher die Versammlung und stelle zunächst fest, daß, wie es die Statuten fordern, nur ordentliche Mitglieder der Gesellschaft anwesend sind.

Bevor ich Ihnen dann den Geschäftsbericht des Vorstandes vorlege, sei darauf hingewiesen, daß die von unseren Sitzungen bezüglich der Generalversammlung aufgestellten Forderungen erfüllt worden sind. Die Einladung zur heutigen Versammlung ist im Heft 4/5 der »Berichte« vom 11. März d. J. rechtzeitig veröffentlicht worden. In dem gleichen Heft erschienen auch die Unterlagen für unsere Beratungsgegenstände.

Ich gehe zum ersten Punkt der Tagesordnung über, dem

Geschäftsbericht über das Jahr 1915.

Zum zweiten Male haben wir hier den Jahresabschluß zu machen, während draußen im Felde unsere Streiter das Vaterland verteidigen und ganz Europa von Kriegslärm widerhallt.

In dieser denkwürdigen Zeit hat die deutsche Chemie und Technik Rollen gespielt, die unsere Feinde sicher nicht erwartet haben. Ohne Salpeter und Baumwolle aus Amerika sollten wir ja nach ihrer Berechnung unfähig sein, ihre fein ausgedachte Einkreisung zu durchbrechen, während nun an allen dazu berufenen Stellen in Deutsch-

land Ersatzstoffe aus einheimischen Quellen beschafft werden und die Sprache der deutschen Geschütze an sicher nicht vorausgesehenen Stellen zur Geltung kommt.

Aber im ganzen sind Salpeter und Cellulose doch nur zwei von den Stoffen, deren die chemische Industrie bedarf, um alles zu liefern, was die Heeresleitung cito und citissime von ihr verlangt.

Alle die Schwierigkeiten, die dabei hervorgetreten sind, und alle die Mittel, die ersonnen werden mußten, um sie zu überwinden, wird man erst würdigen können, wenn der Schleier des Geheimnisses, der noch darüber liegen muß, gelüftet werden kann.

Dann aber wird das Ganze wie ein Wunderwerk erscheinen und ein Denkmal bilden »aere perennius« für die deutsche Chemie und Technik.

Leider haben die Kämpfe schmerzliche Lücken in die Reihen unserer Mitglieder gerissen. Die Namen aller Gefallenen sowie der Verstorbenen aus dem verflossenen Jahre werden, soweit sie zu unserer Kenntnis gelangt sind, in einer vollständigen Liste im Anschluß an das Protokoll der heutigen Sitzung in den »Berichten« veröffentlicht werden. Lassen Sie uns heute nur kurz aller Verstorbenen gedenken, und vor allem derer, die in treuer Pflichterfüllung für das Vaterland gefallen sind. Ich bitte Sie deshalb, sich zur Ehrung der Toten von Ihren Sitzen zu erheben.

Wie schon in den in unseren Berichten veröffentlichten »Mitteilungen für die Generalversammlung« gesagt wurde, ist es für uns schwer, zurzeit eine genaue Mitgliederliste aufzustellen. Die Zeitverhältnisse bedingen, daß zahlreiche Fachgenossen nicht in der Lage sind, ihre Beiträge einzusenden, obwohl sie der Gesellschaft weiter angehören wollen. Der Vorstand hat geglaubt, von der sonst üblichen Streichung wegen nicht gezahlten Beitrages während der Kriegsdauer grundsätzlich absehen zu sollen. Eine Klarstellung über unseren wahren Mitgliederstand ist erst möglich, wenn wieder friedliche Zeiten eingekehrt sind. Immerhin ist die Lage der Gesellschaft nicht ungünstig, da von den rund 3500 Mitgliedern im Jahre 1915 etwa 2500 ihren Beitrag rechtzeitig einschickten. Einen ähnlichen Verlauf scheint die Beitragszahlung in diesem Jahre zu nehmen. Von den im neutralen Auslande wohnenden Mitgliedern sind uns die meisten erhalten geblieben. Leider haben sich seit einiger Zeit bei der Versendung unserer Zeitschriften an diese Mitglieder gewisse Grenzschwierigkeiten bemerkbar gemacht, die sich aber hoffentlich in Zukunft gänzlich beheben lassen.

Trotz des Krieges ist die Finanzlage der Gesellschaft, was Ihnen unser Generalsekretär nachher noch des näheren auseinandersetzen wird, günstig zu nennen. Der Vorstand hat auf Vorschlag des Hrn. Schatzmeisters wiederum einen stattlichen Betrag für die 4. Kriegsanleihe zur Verfügung stellen können. Damit belaufen sich die Kriegsanleihe-Zeichnungen der Gesellschaft auf insgesamt Mk. 100 000. Wenn in finanzieller Hinsicht die Gesellschaft bisher normal abgeschnitten hat, so ist dies darauf zurückzuführen, daß dem Minus an gezahlten Beiträgen ein Plus an Ersparnissen gegenübersteht, die durch die Verringerung des Umlanges unserer Zeitschriften bedingt sind. Außerdem ist der buchhändlerische Verkauf unserer Veröffentlichungen dauernd recht rege gewesen. Besonders hat sich — und ich muß sagen, gegen alle unsere Erwartung — der Verkauf der von der Gesellschaft herausgegebenen »Beilstein«-Ergänzungsbände dauernd recht günstig gestaltet. Da im Laufe der Zeit mehrere Lieferungen vergriffen waren, haben wir schon wiederholt zur Herstellung von Vervielfältigungen schreiten müssen, damit der regen Nachfrage nach dem gesamten Ergänzungswerk entsprochen werden konnte.

Schon in unseren »Berichten« ist Ihnen mitgeteilt worden, daß die Gesellschaft zwecks Sicherstellung der Herausgabe ihrer großen lexikalischen Sammelwerke, des Lexikons der anorganischen Verbindungen und des Literaturregisters der organischen Chemie, sich an die deutsche chemische Industrie gewandt hat. Welch glänzendes Ergebnis der Opfersinn unserer industriellen Werke zeitigt hat, darüber sind Sie bereits unterrichtet worden. Ich komme nur darauf zurück, um besonders hervorzuheben, daß die finanzielle Hilfe uns gewährt wird in der schwersten Zeit, die das Deutsche Reich seit seiner Gründung zu bestehen hatte, in einer Zeit, die wie keine andere an die Lebenswurzeln unserer Industrie gegriffen hat. Ringsum versuchen die Feinde, unsere gewaltige, viel beneidete Industrie zu vernichten; aber unbekümmert findet diese Industrie reichliche Mittel, um die Schaffung wissenschaftlicher Werke zu ermöglichen. Ein schöner Beweis für ihre gesunde Kraft, das enge Verhältnis und die fruchtbringende Wechselwirkung zwischen deutscher Technik und Wissenschaft! Allen denen, welche die Ziele unserer Gesellschaft auch jetzt wieder in so hochherziger Weise gefördert haben, möchte ich auch an dieser Stelle im Namen des Vorstandes herzlichsten Dank aussprechen.

An Feiern von Jubiläen und dergleichen ist das abgelaufene Jahr arm gewesen. Wir hatten nur Gelegenheit, dem Altmeister

A. von Baeyer, unserm ehemaligen Präsidenten zu seinem 80. Geburtstage die Glückwünsche der Gesellschaft durch eine Adresse zu übermitteln, die Hr. R. Willstätter dem Jubilar überreichte.

Aus den Mitteilungen für die Generalversammlung werden Sie ersehen haben, daß die verschiedenen Redaktionen trotz mehrfacher Einberufung von Beamten ihre Tätigkeit in befriedigender Weise haben fortsetzen können.

Die verantwortungsvollen Arbeiten der »Berichte«-Redaktion werden schon seit Beginn des Krieges von dem stellvertretenden Redakteur, Hrn. F. Sachs in umsichtiger mustergültiger Weise ausgeführt. In der Geschäftsstelle werden die laufenden Angelegenheiten an Stelle des aus militärischen Gründen häufig abwesenden Generalsekretärs und des im Felde stehenden Verwaltungssekretärs von Hrn. F. Mylius geleitet. Einen Teil der zu erledigenden Arbeiten hatte schon zu Beginn des Krieges Hr. W. Marckwald übernommen. Diesen beiden Herren möchte ich auch an dieser Stelle den Dank der Gesellschaft aussprechen.

Wie Ihnen bereits bekannt geworden sein wird, hat der Vorstand in seiner Sitzung vom 7. Februar 1916 den Beschluß gefaßt, eine »Historische Sammlung« ins Leben zu rufen. Die im Hofmannhaus aufzubewahrende Sammlung gliedert sich in eine literarische und eine künstlerische Abteilung. Das Nähere wollen Sie aus den in unseren »Berichten« veröffentlichten Ankündigungen ersehen.

Durch die Begründung der Sammlung soll verbunden werden, daß die im Besitze unserer Mitglieder und Freunde befindlichen oder aus dem Nachlaß chemischer Gelehrter und Forscher stammenden literarischen und künstlerischen Gegenstände, deren dauernde und sichere Aufbewahrung im allgemeinen Interesse liegt, dem allmählichen Verluste anheimfallen.

Die Mitglieder und Freunde unserer Gesellschaft, welche im erheblichen Besitze solcher Gegenstände sind, werden gebeten, sie uns durch Schenkung oder letztwillige Bestimmung zur Verfügung zu stellen, damit der durch die Sammlung beabsichtigte Zweck erreicht wird, nämlich die vielen im Privatbesitz befindlichen Denkwürdigkeiten der Allgemeinheit dauernd zugänglich zu machen.

Hiermit will ich meine Ausführungen schließen. Ich frage, ob zu diesem Punkt der Tagesordnung noch das Wort gewünscht wird.

Da dies nicht der Fall ist, gehen wir zu Punkt II, der

Abnahme der Jahresrechnung

über.

Bevor ich unserm Generalsekretär das Wort erteile, möchte ich kurz feststellen, daß bei den Vorbereitungen für die Abnahme statuten-gemäß verfahren worden ist. Der Schatzmeister hat innerhalb 6 Wochen nach Abschluß des Geschäftsjahres die von den Revisoren geprüfte Jahresrechnung dem Vorstände vorgelegt, der sie in seiner Sitzung vom 7. Februar d. Js. genehmigt und vollzogen hat. Die Jahresrechnung ist im Heft 4/5 (vom 11. März) der »Berichte« zur Kenntnis der Mitglieder gebracht worden. Heute hat nunmehr satzungsgemäß ihre endgültige Annahme durch die Generalversammlung zu geschehen. Ein Druckabzug der Zahlen ist in Ihrer Hand.

Ich bitte Hrn. Lepsius, uns in Vertretung des Schatzmeisters, der nach überstandener Krankheit leider nicht wohl genug ist, der heutigen Versammlung beizuwohnen, den Jahresabschluß kurz zu erläutern.«

Zu den Ausführungen des Hrn. Lepsius wie überhaupt zu Punkt II der Tagesordnung wird das Wort nicht gewünscht.

Die von den Revisoren geprüfte, vom Vorstand unterzeichnete Jahresrechnung für 1915 wird endgültig angenommen und damit dem Schatzmeister Entlastung erteilt.

Der Schatzmeisterei, insbesondere Hrn. F. Oppenheim, sowie den Kassenrevisoren spricht der Vorsitzende für ihre mühevollen Arbeit den Dank der Gesellschaft aus.

An diesen Punkt der Tagesordnung schließt sich an

die Wahl der Kassenrevisoren.

Die HHrn.: Elkan, Prinz und Sauer werden durch Zuruf wiedergewählt.

Hierauf schreitet die Versammlung zu Punkt III der Tagesordnung, den

Vorstands-Ergänzungswahlen.

Zu Stimmzählern werden ernannt die HHrn.: E. Förster und P. Schmidt.

Aus den Präsenzlisten geht hervor, daß 34 stimmbfähige Mitglieder anwesend sind.

Vor Beginn der Wahlhandlung macht der Vorsitzende auf einige Veränderungen im Vorstand und in den »Vorschlägen des Vorstandes für die Neuwahlen« aufmerksam:

»Durch Veränderung ihres Wohnsitzes sind die HHrn. R. Willstätter (einh. Vizepr.) und A. Stock (ausw. Ausschußmitgl.) aus

ihren Ämtern ausgeschieden. Der Vorstand hat an ihrer Stelle die HHrn. B. Lepsius bzw. A. Winther (Offenbach) kooptiert. Von den zu einheimischen Mitgliedern Vorgeschlagenen scheidet Hr. O. Diels aus, weil er Berlin verläßt. Da Hr. R. Pschorr in der Vorschlagsliste zum Schriftführer aufrückt, besteht für das Amt des stellv. Schriftführers kein Vorschlag. Wir möchten vorschlagen, Hrn. A. Stock zu wählen. Diesen veränderten Verhältnissen ist in den Vorschlägen, welche Sie hier an der Tafel stehen sehen, bereits Rechnung getragen.*

Die Wahlen haben das folgende Ergebnis:

1. durch Zuruf werden gewählt: zum Präsidenten Hr. H. Wichelhaus, zum einheimischen Vizepräsidenten Hr. C. A. v. Martius, zum auswärtigen Vizepräsidenten Hr. R. Willstätter, zum Schriftführer Hr. R. Pschorr, zum stellvertretenden Schriftführer Hr. A. Stock, zum Schatzmeister Hr. F. Oppenheim;

2. mittels Stimnzettels wählt die Versammlung

zu einheimischen Ausschußmitgliedern die HHrn:

A. Bannow, K. A. Hofmann, A. Rosenheim,

zu auswärtigen Ausschußmitgliedern die HHrn.:

P. Duden (Höchst a. M.), Fr. Fischer (Mülheim), F. Quincke (Leverkusen), O. Ruff (Breslau), A. v. Weinberg (Frankfurt a. M.).

Die Amtsdauer der Neugewählten währt vom 1. Juni 1916 bis zum 31. Mai 1918.

Nach Vollzug dieser Wahlen ergibt sich, daß der Vorstand für die Zeit vom 1. Juni 1916 bis zum 31. Mai 1918 aus folgenden Mitgliedern besteht:

Präsident:

H. Wichelhaus.

Vizepräsidenten:

B. Lepsius. C. A. v. Martius.

A. Bernthsen. R. Willstätter.

Schriftführer:

F. Mylius. R. Pschorr.

Stellvertretende Schriftführer:

J. Meisenheimer. A. Stock.

Bibliothekar:

Schatzmeister:

W. Marckwald.

F. Oppenheim.

Ausschußmitglieder:

Einheimische:	Auswärtige:	
O. Antrick.	E. Abderhalden.	P. Duden.
F. Haber.	P. Friedlaender.	Fr. Fischer.
W. Traube.	F. Raschig.	F. Quincke.
A. Bannow.	W. Schlenk.	O. Ruff.
K. A. Hofmann.	A. Winther.	A. v. Weinberg.
A. Rosenheim.		

Ferner gehören zum Vorstande als ehemalige Präsidenten bezw. Vizepräsidenten, welche gemäß § 11, Absatz 3 der Statuten dauernd die Rechte eines Vorstandsmitgliedes behalten, die HHrn.:

A. v. Baeyer.	C. Duisberg.	L. Knorr.
E. Beckmann.	C. Engler.	W. Nernst.
E. Buchner.	E. Fischer.	W. Ostwald.
H. Bunte.	O. Fischer.	W. Staedel.
L. Claisen.	S. Gabriel.	O. Wallach.
Th. Curtius.	L. Gans.	W. Will.
M. Delbrück.	C. Graebe.	Th. Zincke.
	W. Hempel.	

Nach Beendigung der Wahlen richtet der Vorsitzende folgende Worte an die Versammlung:

»Ich möchte nicht verfehlen, allen, die im abgelaufenen Geschäftsjahre im Dienste der Gesellschaft tätig gewesen sind, den Beamten in den Redaktionen und der Geschäftsstelle, insbesondere den Herren, welche im Ehrenamt Zeit und Mühe der Gesellschaft gewidmet haben, im Namen des Vorstandes verbindlichsten Dank auszusprechen.«

Nachdem Hr. v. Martius dem Vorsitzenden für die treffliche Geschäftsführung im verflossenen Jahre den Dank der Gesellschaft ausgesprochen hat, wird die Versammlung um 8 Uhr geschlossen.

Der Vorsitzende:
H. Wichelhaus.

Der Schriftführer:
F. Mylius.

Die Toten aus dem Jahre 1915/16

(abgeschlossen am 30. April 1916).

† Auf dem Felde der Ehre gefallen.

- † Allwörden, Dr.-Ing. Kl. v., Charlottenburg,
- † Bauer, Dr. R., München,
- Beckh, Dr. W., Darmstadt,
- Cammerer, Dr. J. B., Plötzensee bei Berlin,
- Debus, Prof. Dr. H., Kassel,
- † Delbrück, Dr. K., Elberfeld,
- † Dümmler, H., Erlangen,
- † Düvel, Dr. Fr., Herford i. W.,
- Eberhard, Dr. O., Heidenau bei Dresden,
- Ehrlich, Exzellenz Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr., Frankfurt a. M.,
- Eissler, Dr. Fr., Wien,
- Eykman, Prof. J. F., Groningen,
- Farsøe, V., Kopenhagen,
- † Friedmann, Dr. H., Berlin-Lichterfelde,
- † Friedrich, K., Jena,
- Goldschmidt, Dr. M., Dresden,
- Goldschmiedt, Hofrat Prof. Dr. G., Wien,
- Grodzki, M., Berlin,
- † Groß-Selbeck, Dr. W., Höchst a. M.,
- Grübler, Dr. G., Dresden-Plauen,
- Guthzeit, Hofrat Prof. Dr. M., Königsberg,
- Heller, Dr. A., Berlin,
- † Herzmann, Dr. W., Beuel a. Rh.,
- † Hoerenz, H., Berlin,
- Hoffmann, Dr. B., Griesheim a. M.,
- † Hollmach, R., Neukölln,
- † Honert, Dipl.-Ing. L., Schöningen,
- † Keppel, A., München,
- † Klein, Dr. R., Göttingen,
- Kunckell, Prof. Dr. F., Rostock,
- † Langbein, Dr. P., Berlin,
- † Laubsch, Dr. H., Staßfurt,
- Löb, Prof. Dr. W., Berlin,
- Louis, Dr. A., London,
- Ludwig, Hofrat Prof. Dr. E., Wien,
- Medicus, Prof. Dr. L., Würzburg,
- Meldola, Prof. Dr. R., London,

- Merrill, Prof. N. F., Burlington, Vermont,
 Meyer, Geh. Hofrat Prof. Dr. E. v., Dresden,
 Michaelis, Prof. Dr. A., Rostock,
 Müller, Dr. H., London,
 Nägeli, Dr. E., Zürich,
 Nef, Prof. Dr. J. U., Chicago,
 † Oetker, Dr. R., Bielefeld,
 † Offenbacher, M., München,
 Orth, Geh. Rat Prof. Dr. A., Berlin,
 † Osterburg, Dr. E., Charlottenburg,
 † Ottmers, Dr. C., Goslar,
 † Pfeffer, R., Tübingen,
 † Quoos, Dr. F., Charlottenburg,
 † Rapaport, Dr. M., Berlin-Halensee,
 † Reimer, W., Marburg,
 † Remmert, Dr.-Ing. P., Charlottenburg,
 † Rollet, Dr. A., Schwanheim bei Frankfurt a. M.,
 Roscoe, Prof. Dr. H. E., West Horsley, Surrey,
 Rose, Dr. H., Wiesbaden,
 † Rothenbach, M., Charlottenburg,
 † Sapper, Dr. A., Ludwigshafen a. Rh.,
 † Sauernheimer, Dr. H., Hamburg,
 † Schaaf, K., Cöthen,
 Schiff, Prof. Dr. H., Florenz,
 † Seligmann, Dr. F., Marburg,
 † Semper, Dr. L., Berlin,
 Seybel, P. v., Liesing bei Wien,
 † Stern, Dr. A., Mannheim,
 Stüber, Dr. O., Stuttgart,
 † Treppmann, Dr. W., Marburg,
 † Tröglén, G., Neumünster,
 † Uhl, Dr. R., Nürnberg,
 † Volk, Dr. W., Berlin-Tempelhof,
 † Walther, Dr. G., Crefeld,
 † Wetterkamp, Dr., Hüls, Kreis Recklinghausen,
 Wijsmann, Prof. Dr. H. P., Utrecht.

PAGES MISSING 1223 & 1224

Verworn's Biogenmoleküle usw.), aber nie in so präziser Weise chemisch angefaßt worden ist wie von Ehrlich. Am klarsten hat er dies später in seinem Nobel-Vortrag auseinandergesetzt¹⁾).

Die ersten praktischen Erfolge auf histologischem Gebiete waren an Versuche geknüpft, durch Farbstoffe verschiedener Art, basische, saure, neutrale, die chemischen Unterschiede der Protoplasma-Bestandteile zu erkennen. Sie führten zur Entdeckung der Mastzellen²⁾ und zur Unterscheidung von eosinophilen, basophilen, neutrophilen Zellen, je nach der Farbaffinität ihrer Granula. Diese histologischen Arbeiten waren jedoch nur Vorversuche. Die gestellte Aufgabe betraf lebendige Substanz, und die Methode mußte auf den lebenden Organismus übertragen, es mußte vital gefärbt werden. Dabei ergaben sich sofort außerordentlich wertvolle Resultate. Ehrlich fand, daß das Methylenblau eine spezifische Verwandtschaft zu Ganglienzellen und Nervenendigungen im lebenden Organismus besitzt. Er trug diese für die Neurologie ungemein wichtige Entdeckung im Dezember 1885 im Vereine für innere Medizin vor³⁾. Überraschende Feinheiten und Zusammenhänge der Nervenstruktur wurden aufgedeckt und lebende Organismen vorgeführt, deren gesamtes Nervensystem blau gefärbt war. Außer diesen anatomischen Beobachtungen wurde die für die Neurologie grundlegende Tatsache festgestellt, daß in dem sympathischen Ganglienzylinder nur die Spiralfaser, nicht aber die Achsenzylinder gefärbt wurden, und daß die Spiralfaser die Zelloberfläche mit feinen Fibrillen umflieht. Dies führte zu ganz neuen Anschauungen über die Funktion der sympathischen Nerven. Auch in die Therapie der Nervenkrankheiten wurde Methylenblau, wenn auch nicht mit durchgreifendem Erfolg, eingeführt. Hingegen hat es sich als wirkungsvolles Heilmittel bei Malaria erwiesen. Im Gebiete der Vitalfärbung hat Methylenblau später wesentlich zur Erkenntnis der Natur der roten Blutkörperchen beigetragen. Die Vorliebe für diesen Farbstoff hat Ehrlich dauernd behalten. Noch kurz vor seinem Tode plante er einen neuen Versuch mit Thiazinen und bat Bernthsen um Trimethyl-thionin. Einer seiner letzten Briefe (16. 7. 1915) ist das Dankschreiben für das Präparat.

Wertvolle Ergebnisse auf dem Gebiete der vitalen Färbung ergab ferner das Neutralroß (Dimethyldiamino-toluphenazin) und später in der Gruppe der sauren Farbstoffe das Isaminblau (Tri- β -naphthylrosanilin-disulfonsäure). Vorgänge und Zusammenhänge im lebenden

¹⁾ »Über Partialfunktionen der Zelle«, 1909.

²⁾ Arch. f. mikroskop. Anatomie 13, 263.

³⁾ D. med. Wochenschrift, 1886, Heft 4, und Zentr. f. d. med. Wissenschaft 23, 113.

Organismus wurden aufgedeckt. Auch Fluorescein benutzte Ehrlich zu diesem Zwecke. Mit Hilfe dieses Farbstoffes ließ sich z. B. feststellen, daß im normalen Zustande keine Verbindung zwischen hinterer und vorderer Augenkammer besteht, daß aber nach der Parazentese die Ciliarfortsätze das Sekret der hinteren Kammer in die vordere befördern ¹⁾).

Als geeignetstes Objekt zum Studium des Verhaltens der isolierten lebenden Zelle wurden die Blutkörperchen gewählt. Die Verwendung der verschiedenen Farbstoffklassen führte hier zunächst zur Erkenntnis, daß die Leukocyten nicht gleichartig sind, sondern daß es zwei verschiedene Arten, die Lymphzellen und Knochenmarkzellen, gibt, die wieder in mehrere Unterarten zerfallen. Auf dieser Grundlage gelangte er zu einer sicheren Diagnose und Unterscheidung der verschiedenen Arten der Leukämie.

Auch bei den roten Blutkörperchen ergaben sich Unterschiede, die eine Einteilung in verschiedene Arten der Anämie ermöglichten. Die hämatologische Forschung trat damit in eine neue Epoche. Ehrlich hat später diese Arbeiten, deren erste Veröffentlichungen im Jahre 1880 erschienen, zusammengefaßt herausgegeben ²⁾. Mit Recht durfte er 1909 (Vorwort zur 2. Aufl.) in Bezug auf Histologie und Klinik des Blutes sagen:

»Wohl haben die neueren Arbeiten aus dem von mir errichteten Gebäude auf der einen Seite so manchen Stein entfernt, auf der andern Seite seinen Ausbau wesentlich gefördert; aber der Grundriß ist davon in keinem wichtigen Punkte berührt worden.«

Die großen Erfolge dieser Studien über Blutkörperchen ermutigten zur Anwendung der Methoden auf die Bakteriologie und die Biologie der Protozoen, insbesondere der Parasiten des Blutes: der Trypanosomen und Spirochäten. Diese Arbeiten leiten zur zweiten Periode Ehrlichs, zur Immunitätsforschung, über.

Die Benutzung der organischen Farbstoffe zur Unterscheidung von Bakterien war schon 1882, als Koch seinen klassischen Vortrag über die Entdeckung des Tuberkelbacillus hielt, so weit gefördert, daß Ehrlich am Tage nach dem Vortrage Kochs eine Färbemethode für die Tuberkelbazillen vorführen konnte. Diese färben sich nicht in wäßrigen Farblösungen, wohl aber in Lösungen von basischen Farbstoffen in wäßriger Anilin- oder Phenollösung. Dies rührt daher, daß sie eine schwer durchdringliche Hülle besitzen, die Anilin und Phenol aufnimmt und nun für Farbstoffe durchlässig wird. An dieser Hülle

¹⁾ D. med. Wochenschrift, 1882.

²⁾ Ehrlich und Lazarus: »Die Anämie«, 1898; 2. Aufl. 1909.

ist bisher die Chemotherapie der Tuberkulose gescheitert, denn im Organismus versagt aus nabeliegenden Gründen jener Kunstgriff.

Diese Studien erhielten neue Anregung durch Kochs Entdeckung des Tuberkulins und Behrings Serumtherapie der Diphtherie. Die nun in Angriff genommenen systematischen Immunitätsstudien wurden geleitet von folgenden Vorstellungen über die Funktionen der »Seitenketten« oder Receptoren: Sobald gewisse Giftstoffe im Blute vorhanden sind, beobachtet man die Bildung von Gegengiften, von Antitoxinen. Aber nicht jeder Giftstoff führt zur Bildung eines Antikörpers, gegen Alkaloide z. B., wie Morphin, Solanin, produziert der Organismus keine Gegenstoffe. Dies hat folgende Ursache: Nur dann gibt ein Körper Anlaß zur Bildung von Antikörpern, nur dann ist er nach Ehrlichs Bezeichnung ein Antigen, wenn er chemisch so konstituiert ist, daß er von bestimmten, der Ernährung dienenden Zellbestandteilen, den Receptoren, fixiert, daß er also von diesen wie ein Nährstoff behandelt wird. Dazu ist erforderlich, daß das Antigen eine Atomgruppe enthält, die chemisch oder chemisch-physikalisch in spezifischer Affinitätsbeziehung zu den Receptoren steht, daß es eine nach Ehrlichs Ausdruck haptophore Gruppe besitzt. Erst wenn diese Bindung stattgefunden hat, können nun andre Gruppen der Fremdkörper, z. B. giftige toxophore Gruppen, in Wirkung treten. Sind solche vorhanden, so wird der Receptor zerstört. Die Zelle, wertvoller spezifischer Organe beraubt, sucht den Verlust durch Erzeugung neuer Receptoren auszugleichen. Dabei erzeugt sie, entsprechend dem Weigertschen Gesetze der Heilprozesse, einen Überschuß an dem gebrauchten Stoffe, so daß dieser abgesondert wird und in das Blutserum gelangt. Gelangt jetzt wieder das gleiche Antigen in die Blutbahn, so trifft es spezifisch zu ihm passende freie Receptoren, wird gebunden und unschädlich gemacht.

Dies ist im wesentlichen der Inhalt der unter dem Namen der Seitenketten-Theorie¹⁾ bekannten, ungemein fruchtbaren Arbeitshypothese in ihrer Anwendung auf das Immunitätsproblem. Bedenkt man, daß die Receptoren nichts anderes sind als Nutriceptoren, so kann man auch den durch Störung der Ernährung verursachten Hunger als Reiz für die Bildung neuer Nutriceptoren bezeichnen, oder mit einem Worte Ehrlichs die Athrepsie als Ursache der Immunität ansehen.

Beruhete die Immunität auf einem chemischen Vorgange, so mußte sie sich quantitativ verfolgen lassen. Um dies zu prüfen, bedurfte man zunächst einheitlicher Giftstoffe, die zugleich den Charakter von

¹⁾ Klin. Jahrbuch 6, 299.

Nährstoffen besitzen. Ehrlich fand solche in dem Ricin, dem Toxalbumin des Ricinussamens, und dem Abrin, dem aus der Jequiritybohne erhaltenen Giftstoffe¹⁾. Um von ihrer Wirkung einen Begriff zu geben, sei bemerkt, daß man mit 1 g Ricin 1½ Millionen Meer-schweinchen töten kann. Tatsächlich verliefen die Versuche, wie es nach der Hypothese erwartet wurde. Bei Verwendung nicht tödlicher Dosen, einerlei ob das Gift gefüttert oder subcutan injiziert wurde, war etwa am fünften Tage das Gift verschwunden und ein Überschuß von Antikörper in der Blutbahn, so daß kleine Dosen nicht schadeten. Vermehrte Dosen riefen weitere Steigerung der Antitoxinmenge hervor, so daß nach 9 Wochen das 15-fache der tödlichen Dosis ertragen wurde. Die Verhältnisse blieben bei variierten Versuchen proportional, und es ließen sich konstante Reaktionskurven erhalten. Damit war nachgewiesen, daß es sich um eine chemische Vereinigung nach bestimmten Proportionen handelt, und daß nicht etwa die Antikörper nur eine fermentative Kontaktwirkung äußern, wie vielfach angenommen wurde. Auch in vitro gelang dieser Nachweis. Ricinlösungen haben die Fähigkeit, die Blutkörperchen gewisser Tiere zusammen-zuklumpen. Setzt man aber vorher Serum eines mehr oder weniger immunen Tieres zur Ricinlösung, so verschwindet bei einem bestimmten Zusatze jene Fähigkeit. Die Agglutination diente als Indicator einer Titration²⁾.

Ehrlich unternahm es, an diesem relativ einfachen Falle die Vererblichkeit der Immunität bei Säugetieren zu untersuchen³⁾. Es ergab sich, daß weder durch Spermatozoen, noch durch die Eizelle Immunität übertragen wurde, wohl aber durch die Milch der Mutter. Die Wichtigkeit dieses »Ammen-Versuchs« für die Biologie und Medizin ist einleuchtend.

Auf Grund der Versuche mit Ricin und Abrin konnte Ehrlich zur Bearbeitung kompliziertester Giftstoffe animalischen und bakte-riellen Ursprungs schreiten.

Zunächst wurden die Gifte der Kreuzspinne und der Schlan-gen in den Kreis der Untersuchung gezogen. An diesen Arbeiten war namentlich Ehrlichs Schüler H. Sachs beteiligt⁴⁾. Das Kreuz-spinnengift, das Arachnolysin, hat die Eigenschaft, die Blutkörperchen von Menschen, Rind, Kaninchen, Ratte und Maus aufzulösen, greift aber Blutkörperchen von Pferd, Hammel, Hund und Meer-schweinchen nicht an. Die letztgenannten Tiere sind zugleich immun

¹⁾ D. med. Wochenschrift 1891, 976 und 1218.

²⁾ Fortschritte der Medizin 15, 41.

³⁾ Zeitschr. f. Hygiene 1892, 183, und D. med. Wochenschr. 1892, 511.

⁴⁾ B. Ph. P. 1902, 125.

gegen Spinnengift. Die Immunität beruht, wie Ehrlich hieraus schloß, nicht auf einem von Natur vorhandenen Antitoxin im Körper dieser Tiere, sondern darauf, daß ihren Zellen die spezifischen Receptoren mangeln, welche auf die haptophore Gruppe des Arachnolysins passen. Von den Schlangengiften wurde das Cobragift eingehend studiert. Auch dieses ist ein spezifisch hämolytisches Gift. Die Verhältnisse waren aber verwickelter, denn dieses Gift hatte, wie Flexner und Noguchi gefunden hatten, die Eigentümlichkeit, durch gewisse Sera beim Erwärmen in seiner Wirkung verstärkt zu werden. Umfangreiche Untersuchungen von Ehrlich und Kyes ergaben, daß diese Erscheinung auf der Gegenwart von Lecithin im Serum beruht¹⁾. Die Annahme der Bildung eines Cobralecithids erwies sich als unrichtig; das schließlich in reinem Zustande gewonnene Reaktionsprodukt, das ungemein starke hämolytische Wirkung zeigte, erwies sich nach einer Analyse von Willstätter und Lüdecke als Mono-fettsäure-lecithin. Nun ergab sich weiter, daß das Cobragift ein Ferment, die Lecithinase, enthält, die imstande ist, das neutrale Lecithin im Tierkörper in das hämolytische Gift zu verwandeln, und daß die Schlangen den Umfang der Wirkung ihres Gifts auf diese Weise erheblich vergrößern.

Die chemische Auffassung der Vereinigung von Toxin und Antitoxin führte zu einem für die Therapie ungemein wichtigen Ergebnis in ihrer Anwendung zum Zwecke der Gehaltsbestimmung des von Behring entdeckten Diphtherie-Heilserums. Auch hier verlief die Reaktion zwischen den beiden Substanzen nach chemischen Gesetzen. Die Zeitdauer der Neutralisation war abhängig von der Temperatur und Konzentration. Partielle Absättigung von Diphtherietoxinlösung mit Antitoxinlösungen ergab, daß das Toxin nicht einheitlich ist; trotzdem gelang es, eine wunderbar scharfe Bestimmungsmethode auszuarbeiten, deren Genauigkeit bis auf 2 % gebracht werden konnte. Sie beruht auf der Beobachtung, daß das Antitoxin ein sehr stabiler Körper ist, und daß man mit geeigneten Vorsichtsmaßregeln ein haltbares Normalserumpulver herstellen kann. Nimmt man nun eine Toxinlösung und vermischt sie einerseits mit der aus dem Pulver hergestellten Normalserumlösung, so läßt sich der Punkt feststellen, an dem die Injektion der Mischung bei einem ca. 250 g schweren Kaninchen ohne Folgen bleibt. Die zu bestimmende Heilserumlösung wird dann mit dem gleichen Quantum der so eingestellten Toxinlösung vermischt und wiederum der Punkt der Inaktivität durch Injektionen an Kaninchen ermittelt, woraus sich der Gehalt im Ver gleiche zur Normallösung ergibt. Die Veränderlichkeit der Toxin-

¹⁾ Berliner Klin. Wochenschrift 1902, Heft 38/39.

lösungen machte diese Methode anfangs umständlich. Es ergab sich, daß man stabile Lösungen erhalten kann, wenn man sie mindestens ein Jahr unter Toluol-Abschluß bei niedriger Temperatur im Dunkeln aufbewahrt. Man mag aus diesen Andeutungen die großen Schwierigkeiten erkennen, die bei dieser Experimentaluntersuchung zu überwinden waren. Ehrlichs klassisches Werk »Die Wertbestimmung des Diphtherieserums und deren theoretische Unterlage« (1897) bildet noch heute in allen Ländern die Grundlage der praktischen Serumtherapie.

Die Anwendung der Ehrlichschen Methode führte dann zur Gehaltsbestimmung des Tetanus-Antitoxins und zahlreicher antibakterieller Sera, wie des Rotlauf-Serums, des Schweineseuchen-Serums usw. Als Mitarbeiter auf diesem Gebiete der Serumbestimmung sind namentlich Kossel und v. Wassermann zu nennen.

Bei diesen Versuchen hatte sich ergeben, daß die Toxinlösungen zwar bei längerem Stehen an Giftwirkung abnehmen, aber trotzdem noch die gleiche Menge von Antitoxin binden wie vorher. Es gelang Ehrlich, den Nachweis zu erbringen, daß sich hier Körper bilden, welche noch die beständige haptophore Gruppe enthalten, und bei denen nur die labile toxophore Gruppe unverändert ist. Ehrlich nannte sie Toxoid¹⁾. Die weitere eingehende Untersuchung²⁾, besonders des Diphtheriegifts, führte zur Erkenntnis, daß dieses stets aus einem komplizierten Gemisch verschiedener Stoffe besteht, die sich namentlich durch partielle Neutralisierung trennen lassen. Die Abarten der Toxine wurden von Ehrlich als Prototoxine, Deuterotoxine und Tritotoxine beschrieben, während anders wirkende Bestandteile, vermutlich die primären Sekrete der Bazillen, als Toxone bezeichnet wurden.

Angeregt durch Versuche von Bordet (1898) über hämolytische Immunsera, wandte sich Ehrlich nun dem schwierigen Studium der Antikörper zu, mit denen der Organismus der Tiere in ihre Blutbahn gebrachte fremdartige Blutkörperchen bekämpft. Diese Untersuchungen, bei denen Ehrlichs Schüler Morgenroth, Neißer und H. Sachs besonders beteiligt waren, und die sich über mehrere Jahre erstrecken, sind 1904 im Zusammenhang in Ehrlichs Werk »Gesammelte Arbeiten zur Immunitätslehre« wiedergegeben worden.

Bringt man in die Blutbahn eines Tieres Blutkörperchen von Tieren anderer Art, so erlangt nach kurzer Zeit das Serum die Fähigkeit, diese fremden Blutkörperchen zu zerstören; es wird spezifisch hämolytisch. Nach Ehrlichs theoretischen Vorstellungen mußte der

¹⁾ Klin. Jahrbuch 1897, 299.

²⁾ D. med. Wochenschrift 1898, Heft 38.

gebildete Antikörper (Receptor) mit einer haptophoren Gruppe auf Bestandteile der fremden Blutkörperchen eingestellt sein und außerdem eine funktionelle lytische Gruppe besitzen. Erwärmt man nun ein hämolytisches Immunserum etwa $\frac{1}{2}$ Stde. auf $50-60^{\circ}$, so verliert es seine Wirkung, es wird inaktiv. Nach Analogie der Toxoide war anzunehmen, daß nur die labile lytische Gruppe verändert, die stabile haptophore Gruppe erhalten sei. Um dies zu prüfen, wurden Versuche angestellt, die dadurch weittragende Bedeutung erhielten, daß sich dabei neue grundlegende Gesichtspunkte ergaben. Vermischt man inaktiv gemachtes Immunserum mit normalem, also hämolytisch unwirksamem Serum, so kehrt plötzlich die spezifisch hämolytische Eigenschaft zurück. Es schien also durch das Erwärmen nicht eine labile Gruppe des Antikörpers, sondern eine Substanz zerstört zu werden, die im normalen Serum enthalten war. Tatsächlich bringt vorher erwärmtes Normalserum die beschriebene Wirkung nicht hervor. Dieser im Serum von vornherein enthaltene Körper mit hämolytischer Funktion wirkte nun aber nur in Gegenwart jenes Receptors. Ehrlich gab dafür folgende Erklärung: Der Receptor hat in diesem Falle zwei spezifisch haptophore Gruppen; die eine verbindet sich mit dem Protoplasma der fremden Blutkörperchen und dann die andre mit jenem durch Wärme zersetzlichen Bestandteile des Serums. Auf diese Weise wird die lytische Gruppe des letzteren in das Gesamtmolekül eingeführt und verursacht dessen Zerfall. Ehrlich gab dem nach zwei Seiten wirkenden Receptor den Namen Amboceptor und dem wirksamen Bestandteile des Normalserums die Bezeichnung Komplement. So kühn auch diese Hypothese erscheinen mag, so stehen doch bis jetzt alle Beobachtungen damit im Einklange. Bringt man inaktives Immunserum mit einer bestimmten Menge der Blutkörperchen zusammen, die als Antigen verwendet waren, und entfernt die Blutkörperchen aus der Flüssigkeit, so hat diese die Fähigkeit verloren, mit Normalserum hämolytisch zu wirken. Hingegen lösen sich die mit Amboceptor beladenen Blutkörperchen nun in Berührung mit dem Komplement auf.

Die weiteren umfangreichen Untersuchungen ergaben spezifische Unterschiede zwischen den Amboceptoren sowohl wie den Komplementen bei verschiedenen Tierarten, und es wurde dadurch ermöglicht, die Herkunft von Blutkörperchen analytisch derart festzustellen, daß eine forensische Blutdifferenzierung durch Komplementbindung ermöglicht wurde¹⁾. Aber nicht nur ergab sich so die chemische Verschiedenheit der Blutkörperchen verschiedener Tierarten, sondern

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschrift 1905, Heft 44.

auch bei verschiedenen Individuen der gleichen Art zeigten sich solche chemische Unterschiede. Wenn man einer Ziege das Blut einer andern injiziert, so erlangt ihr Serum die Fähigkeit, die Blutkörperchen dieser andern Ziege zu lösen; Ehrlich nannte die in solchem Falle gebildeten Substanzen Isolylysine. Ihre Entstehung gibt einen Begriff der unendlich komplizierten Konstitution der Protoplasma-Proteine, bei denen bis zum Einzelwesen sich erstreckende feine Verschiedenheiten vorhanden sind.

Diese bei den Versuchen mit Blutkörperchen gewonnenen Erkenntnisse wurden später erweitert und die Theorie der Amboceptoren und Komplemente insbesondere auf antibakterielle Sera ausgedehnt. Auf dieser Grundlage wurde das Gebäude der Serodiagnostik errichtet, deren wichtigste praktische Verwertung in der bekannten Wassermannschen Reaktion zur Erkennung der Syphilis besteht.

Ausgerüstet mit den gewonnenen Vorstellungen und Erkenntnissen, wagte es Ehrlich, das Gebiet der malignen Geschwülste, der Krebsforschung, zu betreten. Bei diesen umfangreichen Arbeiten wurde er namentlich durch H. Apolant unterstützt. Durch die Jensensche Entdeckung des übertragbaren Mäusekrebses war es ermöglicht, systematische Studien an Tiertumoren zu machen. Bald wurde ihm zur Gewißheit, daß die malignen Geschwülste nicht Folgeerscheinung eines Krankheitserregers sein konnten, sondern daß pathogene Zellen die Ursache der Tumoren sind. Die bis dahin bekannt gewordenen Geschwülste bestanden aber nicht nur aus solchen Zellen; daher gelang die Übertragung durch kleine Geschwulstteile durchaus nicht immer. Die Reinzüchtung war sehr schwierig, gelang aber schließlich, und der reine Tumorstamm war 100-prozentig; er wirkte unfehlbar. Ehrlich ging von dem Gedanken aus, daß das pathogene Verhalten der Krebszelle, ihre ins Unglaubliche gesteigerte Vermehrungsenergie¹⁾, eine Folge übermäßig vorhandener Nutriceptoren sei. Undenkbar war es dann nicht, daß der Organismus der Tiere etwa Amboceptoren erzeugte, welche sich mit diesen Gruppen verbinden und sie unschädlich machen konnten; aber daß er solche nicht in genügendem Maße abzusondern imstande ist, war unzweifelhaft, und Ehrlich kam zur Überzeugung, daß nur die Chemotherapie einen spezifischen Antikörper liefern kann und auch dereinst liefern wird. Nun ergaben aber weitere Versuche, daß der Mäusetumor, auf Ratten übertragen, zwar zunächst anging, aber rasch wieder abstarb. Die Ratten waren also bis zu einem gewissen Grad immun. Eine Veränderung der Geschwulstzellen, etwa durch Antikörper, war aber

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschrift 1905, Heft 28.

nicht eingetreten, denn in jedem Stadium ließ sich der Rattentumor auf Mäuse zurückübertragen und wucherte dann in normaler Weise; und solche Zickzackimpfungen konnte man beliebig lange fortsetzen. Ehrlich erklärte die Erscheinung in folgender Weise: Der Ratte fehlt es an den spezifischen Nährstoffen, die auf die Anticeptoren der Krebszelle passen; es liegt, wie er sich ausdrückte, athreptische Immunität vor. War dies richtig, so mußte bei einem mit frisch entwickeltem Tumor behafteten Tier eine neue Krebsimpfung keinen oder höchstens geringen Erfolg haben, und tatsächlich versagte die zweite Impfung fast immer. Wurde nun aber vorher der erste Tumor operativ entfernt, so ging nun nach kurzer Zeit die zweite Impfung in normaler Weise an¹⁾. Allerdings, wie zu erwarten, nur dann, wenn sich zugleich an der Extirpationsstelle ein kleines Rezidiv bildete, also spezifischer Nährstoff überhaupt noch vorhanden war. Wie es dann weiter gelang, grundlegende Tatsachen hinsichtlich der Genese der Tumoren zu erforschen und Carcinom in Sarkom überzuführen, kann hier, als auf rein biologischem Gebiete liegend, nur angedeutet werden.

Die Schlußfolgerung, daß gegen die Krebserkrankungen nur die Chemotherapie helfen kann, war es, die Ehrlich zu diesem alten Lieblingsgebiete mit aller Macht zurückführte. 1905 beginnt die Periode dieser Arbeiten, und schon am 31. Oktober 1908 konnte Ehrlich seinen denkwürdigen Vortrag »Über den jetzigen Stand der Chemotherapie« vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft halten.

Die Benutzung chemischer Agenzien zur Erkennung physiologischer und pathologischer Vorgänge fällt schon in die früheste Zeit in Ehrlichs Arbeiten. Die Diazoreaktion des Harns hat er schon 1882 veröffentlicht. Sie bezweckte die rasche Feststellung gewisser Substanzen, wie Bilirubin, durch Kupplung mit Diazobenzol-sulfonsäure zu Azofarbstoffen. Zu ähnlichen Zwecken wurde später der Dimethylamino-benzaldehyd verwendet. Als Chemotherapie kann man schon den erfolgreichen Vorschlag Ehrlichs bezeichnen, den Jodismus durch Injektion von Sulfanilsäure zu heilen, welche die bei der Atmung erzeugten Spuren von salpetriger Säure absorbiert, die nach Ehrlichs Vermutung sonst das Freiwerden des Jods veranlassen. Auch die Versuche zur Heilung der Malaria mit Methylenblau²⁾ sind hier zu erwähnen. Als Vorversuche sind die Bestrebungen zu bezeichnen, Substanzen aufzufinden, die in vitro pathogene

¹⁾ Arbeiten aus dem Institut für exp. Therapie, 1906.

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift 1890, Heft 23.

Bakterien oder Kokken in möglichst großer Verdünnung abtöten. Dabei ergab sich die interessante Tatsache der Steigerung der bakteriziden Wirkung durch Einführung von Halogenatomen in den Kern der Phenole. So tötet z. B. Tetrabrom-*o*-kresol Diphtheriebazillen noch in einer Verdünnung von 1:320000¹⁾. Aber diese vorzüglichen »Desinfektionsmittel« versagten im Tierversuche, weil sie gleichzeitig Affinität zu den Körperzellen des infizierten Tieres haben. Ehrlich kehrte daher zu Versuchen mit Farbstoffen zurück.

Als Versuchsobjekte dienten in erster Linie Parasiten, wie Trypanosomen und Spirochäten, bei denen die Serumtherapie versagt hatte. Die Zellen der gegen diese Krankheitserreger empfindlichen Tiere sind nicht imstande, genügende Mengen wirksamer Antikörper zu erzeugen, und eine Heilung konnte nur gelingen, wenn man chemische Substanzen fand, die sich spezifisch mit der Zellsubstanz der Parasiten verankern, die also Gruppen enthalten, die gerade zu gewissen Rezeptoren jener Zellen passen. Für diese Art von Rezeptoren schlug Ehrlich die Bezeichnung Chemoceptoren vor. Zunächst lenkte sich die Aufmerksamkeit auf die Gruppe der Disazofarbstoffe, die sich von Tetrazodiphenyl und analogen Tetrazokörpern ableiten. Diese besitzen bekanntlich die Eigenschaft, Baumwolle, je nach Art und Stellung der auxochromen Gruppen, der Sulfogruppen und anderer Substituenten, mehr oder weniger anzu färben. Durch Trypanosomen infizierte Mäuse (mit denen bereits vorher Laveran und Mesnil Versuche angestellt hatten) wurden mit einer großen Zahl derartiger Farbstoffe behandelt. In vielen Fällen wurde deutliche Wirkung beobachtet. Es ergab sich, daß die Stellung der Sulfogruppen dabei von ausschlaggebender Bedeutung ist und nur Farbstoffe aus Tetrazodiphenyl und solche aus Naphthol- oder Naphthylamin-Derivaten auf Trypanosomen wirkten, bei denen Sulfogruppen in der 3.6-Stellung stehen. Weitaus die besten Resultate gab der Farbstoff aus Tetrazodiphenyl-monosulfonsäure und zwei Molekülen 2-Naphthylamin-3.6-disulfonsäure. Mit Mal de Caderas infizierte Mäuse wurden zum ersten Male dauernd geheilt. Ehrlich gab dem Farbstoff wegen seiner trypanoziden Wirkung den Namen Trypanrot. Später wurden auch vorzügliche Resultate mit dem Farbstoff aus Tetrazoditolyl und zwei Molekülen 1.8-Aminonaphthol-3.6-disulfonsäure erzielt, der den Namen Trypanblau erhielt. Merkwürdigerweise wirkte Trypanrot im Reagensglase nicht auf Trypanosomen. Zuerst lag der Gedanke nahe, es könne im Organismus eine Reduktion und Spaltung des Azofarbstoffs vor sich gehen. Aber die Injektion der Spal-

¹⁾ H. 1906, 173.

tungsprodukte verlief ergebnislos. Umfangreiche Versuche führten Ehrlich zu folgender Erklärung des Vorgangs: Die Farbstoffe wandern in die Protozoenzelle, verbinden sich dort vorzugsweise mit den Kernsubstanzen und beeinträchtigen oder verhindern die Vermehrung durch Teilung. Nun sind im Serum der infizierten Tiere Substanzen vorhanden (Amboceptoren und Komplemente), welche Trypanosomen lösen, deren Menge aber bei weitem nicht ausreicht, um mit der enormen Vermehrung der Parasiten Schritt zu halten. Fällt aber die Vermehrung fort, dann werden im Organismus — im Gegensatz zum Reagensglas, in dem kein Antikörper vorhanden — die Trypanosomen allmählich aufgelöst. Danach mußten mithin geheilte Mäuse einen gewissen Grad von Immunität zeigen; dies wurde durch den Versuch bestätigt. Ehrlich hatte nun schon früher beobachtet, daß Triphenylmethan-Farbstoffe die Zellkerne vorwiegend färben, und vermutete daher, daß es Farbstoffe dieser Gruppe geben könnte, die ähnlich wie Trypanrot wirken könnten. Im symmetrischen *o*-Dichlorfuchsin wurde denn auch ein Farbstoff mit stark trypanoziden Eigenschaften gefunden. Ehrlich gab ihm den Namen Trypanosan.

Nach dieser durch viele Versuche gestützten Auffassung beruhte die Abtötung der Parasiten auf einem doppelten Angriff, bei dem zuerst gewisse Chemoceptoren in Funktion treten und dann andre Receptoren sich mit dem Antikörper verbinden. Diese Überlegung führte zu dem Gedanken, die Wirkung der Chemotherapie dadurch zu erhöhen, daß man zugleich mehrere Angriffspunkte des zu bekämpfenden Objekts besetzte. Es wurde zunächst eine Kombinationstherapie unter gleichzeitiger Anwendung von Trypanrot und arsenigsaurem Natrium versucht, die bei Mäusen so vorzügliche Ergebnisse hatte, daß Ehrlich an den Versuch ging, einen mit Mal de Caderas infizierten Affen zu heilen. Nach kurzer Zeit war das Blut desselben völlig frei von Trypanosomen. Der geheilte Affe bildete den Gegenstand weiterer Untersuchungen, die für die Wissenschaft von großer Bedeutung werden sollten. Das Serum des Affen hatte stark immunisatorische Eigenschaften; es tötete Trypanosomen schon *in vitro*, und Mäuse, denen man Trypanosomen und Serum injizierte, blieben gesund. Als man aber den Affen erneut mit Trypanosomen infizierte, erkrankte er nach einiger Zeit schwer, sein Blut war voll von Trypanosomen, und Mäuse, denen man etwas von dem Blut injizierte, erkrankten in normaler Weise. Als man jedoch durch Erwärmen der Blutprobe die Trypanosomen vor der Injektion tötete, wurden die Mäuse wiederum immun, und zwar in gleichem Grade wie früher bei der Injektion des Affenserums vor dessen Neuerkrankung. Die Trypanosomen hatten sich demnach trotz Gegenwart der

noch vorhandenen Immunstoffe des Serums entwickelt. Dieser Widerspruch war nur so zu erklären, daß sie verändert, daß sie »serumfest« geworden waren und keine Rezeptoren mehr für den Antikörper besaßen. Die Versuche wurden nun folgerichtig auf natürliche Rezidive ausgedehnt. Rückfälle entstehen nach Ehrlichs Ansicht dadurch, daß an schwer zugänglichen Stellen des Organismus einzelne Parasiten sich der Abtötung entziehen und wieder in die Blutbahn gelangen. Man hatte bis dahin geglaubt, daß sie sich aufs neue entwickeln könnten, weil nicht genügend Antikörper zu ihrer Bekämpfung vorhanden sei. Jetzt erschien auch dieser Vorgang in anderm Lichte. Die neue Generation der Parasiten war nicht identisch mit der ursprünglichen. Ihren Nutriceptoren fehlte die spezifische Affinität zu den Antikörpern, und andre Nutriceptoren waren an ihre Stelle getreten. Es war eine neue serumfeste Art entstanden, die auch bei Überimpfungen ihre erworbenen Eigenschaften dauernd beibehielt. Hier lag also ein klarer Fall der Mutation unter dem Einflusse chemischer Wirkungen vor, und diese überraschende Tatsache führte später zu grundlegenden Entdeckungen.

Bei der Fortführung der Kombinationstherapie war an Stelle des arsenigsauren Natriums unter anderem ein Arsenpräparat verwendet worden, das von verschiedenen Forschern bereits als wirksam erkannt worden war und den Namen Atoxyl erhalten hatte. Es war dies die von Béchamp als Arsensäure-anilid beschriebene Substanz. Die Kombination mit Trypanrot ergab jedoch keine besonderen Resultate, und Ehrlich kam auf den Gedanken, einen vom Atoxyl sich ableitenden Azofarbstoff herzustellen. Zu diesem Zwecke wollte er in den Phenylkern des Atoxyls eine Aminogruppe einführen. Das Verhalten des Atoxyls gegenüber Salpetersäure war jedoch auffallend, und bei näherer Beobachtung fand Ehrlich, daß dem Körper nicht die ihm zugeschriebene Konstitution zukommt, sondern daß er als *p*-Amino-phenylarsinsäure anzusehen ist und sich quantitativ diazotieren und kuppeln läßt. Diese Entdeckung ermöglichte zahlreiche Umwandlungen und Synthesen, über die noch zu berichten sein wird. Unter den zunächst dargestellten einfachen Derivaten erwies sich die Acetylverbindung, das Arsacetin, als das beste, es übertraf in seiner Wirkung Atoxyl bei weitem. Aber wenn auch in einzelnen Fällen Heilungen bei Mäusen damit erreicht wurden, so waren doch die Ergebnisse noch nicht befriedigend, und namentlich die Unsicherheit der Wirkung, die Unmöglichkeit einer exakten Dosierung führten Ehrlich zu der Überzeugung, daß hier eine Mitwirkung irgend welcher Art der Organsubstanzen mitspielen müsse. Bei seinen früheren Versuchen über das »Sauerstoff-Bedürfnis der Organismen« hatte er fest-

gestellt, daß viele Gewebe reduzierend wirken; im vorliegenden Falle war es daher denkbar, daß Sauerstoffatome der Arsinsäuregruppe fortgenommen wurden, und erst die so gebildete sauerstoffärmere Substanz das wirksame Agens war. Ehrlich versuchte daher die Reduktion und gelangte zu Körpern von größter chemotherapeutischer Bedeutung. Die Arsinsäuregruppe ließ sich über die Arsenoxydverbindung glatt zu der Arsenogruppe — $\text{As}:\text{As}$ — reduzieren, und unter Anwendung geeigneter Reduktionsmittel, wie Hydrosulfit, gelang die Überführung bei allen Derivaten. Schon die ersten Versuche mit der neuen Körpergruppe ergaben, daß der beschrittene Weg der richtige war und die wirksame Form der Arsenverbindungen gefunden war. Mit dem zunächst als bestes Derivat erkannten Arseno-phenylglycin ließen sich die Trypanosomen im Tierversuch mit einem Schlage vernichten. Dies war der Stand der Forschungen, als Ehrlich über seine neuen Ergebnisse der Deutschen Chemischen Gesellschaft vortrug¹⁾. Prophetisch sagte er damals:

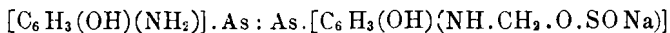
»Aber nach den Fortschritten, die im Tierexperiment sukzessive gemacht worden sind, darf man doch hoffen, daß das im Tierreich Erreichte auch schließlich beim Menschen glücken muß! Und wenn selbst diese eine Substanz, das Arseno-phenylglycin, das sich bis jetzt bei den Tierversuchen am besten bewährt hat, in der menschlichen Therapie nicht die Erwartung erfüllen sollte, so ist doch der Weg klar gezeigt. Wir dürfen dem Organismus nicht mehr die Mühe der Reduktion überlassen, sondern müssen diese Arbeit schon in der Retorte zuwege bringen. Wir müssen durch Einführung geeigneter Gruppierungen die Giftigkeit solcher Verbindungen verringern und aus der Zahl der Substanzen diejenigen aussuchen, die durch eine maximale Verwandtschaft zu den Arsenreceptoren ausgezeichnet sind.«

Die Lösung dieser Aufgabe wurde mit Hilfe eines glücklichen Analogieschlusses gefunden. Die Wichtigkeit der Stellung auxochromer Gruppen hatte sich beim Studium der chemotherapeutischen Verwendung der Azofarbstoffe ergeben, und da die Arsenogruppe als Analogon der Azogruppe betrachtet werden kann, war auch hier ein erheblicher Einfluß der Substituenten zu erwarten. Unter den Disazofarbstoffen aus Tetrazokörpern und Aminonaphthol-sulfonsäuren hatten nun ausschließlich diejenigen gute Resultate gegeben, bei denen, wie bei Trypanblau, die NH_2 - und OH -Gruppe in 1.8-Stellung stehen. Ehrlich stellte daher seinem Schüler Bertheim die Aufgabe, ein Dioxo-diamino-arsenobenzol herzustellen, in dem OH und NH_2 in *ortho*-Stellung zueinander stehen. Die Synthese eines *p,p*-Dioxy-*m,m*-dia-

¹⁾ B. 42, H. 1 [1909].

mino-arsenobenzols gelang, und mit der Prüfung dieses Präparates Nr. 606 betraute Ehrlich den in seinem Laboratorium arbeitenden S. Hata. Der Erfolg erfüllte die Erwartungen. Nicht nur Trypanosomen, sondern auch Spirochäten waren in unglaublich kurzer Zeit, oft nach 1—2 Tagen, aus dem Blut der Versuchstiere verschwunden. Die nun folgende Erprobung des später Salvarsan genannten Körpers, die durchgreifenden therapeutischen Erfolge bei Syphilis, Frambösie, Recurrens und anderer Krankheiten des Menschen, der Brustseuche der Pferde usw. kann an dieser Stelle nicht im einzelnen geschildert werden, da sich hier Ehrlichs Arbeiten auf rein klinischem Gebiete bewegen.

Anfangs machte die Herstellung der Lösung in der Praxis Schwierigkeiten; doch fand Ehrlich, daß sich Salvarsan mit Formaldehydsulfoxylat zu einer löslichen Verbindung von der Zusammensetzung



verbindet, welche im übrigen unverändert die Eigenschaften des Salvarsans besitzt und die den Namen Neo-salvarsan erhielt. Neuerdings ist es auch gelungen, Salvarsan-natrium in fester haltbarer Form darzustellen.

Im Reagensglas zeigte Salvarsan scheinbar keine Wirkung auf Parasiten. Trypanosomen wie Spirochäten blieben beweglich wie vorher. Bringt man aber die von der Flüssigkeit getrennten Parasiten in die Blutbahn eines Tieres, so verschwinden sie nach einiger Zeit, und das Tier erkrankt nicht. Nach den beim Trypanrot und anderen Farbstoffen gemachten Erfahrungen nahm Ehrlich an, daß das Salvarsan mit denjenigen Teilen des Protoplasmas verankert wird, welche der Vermehrung dienen, daß also das Salvarsan die Parasiten überhaupt nicht tötet, sondern sie fortpflanzungs- oder richtiger teilungsunfähig macht, und die Tötung nun dem Organismus mit Hilfe von Antikörpern gelingt. Auf einen solchen Eingriff in ihren Organismus mußten die Parasiten mit der Bildung neuer Ersatzstoffe reagieren, bei denen die spezifischen Salvarsan-Receptoren durch andere ersetzt waren. Und tatsächlich gab es solche, spezifisch »salvarsan-feste« Stämme. Sie bildeten sich bei Rezidiven und konnten durch wiederholte Behandlung von Tieren mit zur Heilung ungenügenden Mengen Salvarsan künstlich herangezüchtet werden. Diese Eigenschaft behielten sie dann dauernd durch beliebig viele Überimpfungen bei. Es war eine neue Art entstanden. In gleicher Weise gelangte man zu Stämmen, die gegen andre Stoffe, z. B. Arsacetin, fest waren.

Stets war die Festigkeit nur gegen eine bestimmte Substanz vorhanden, nicht etwa generell gegen Arsenverbindungen. Der Stamm, der fest gegen Arsacetin war, wurde durch Salvarsan normal beein-

flußt. Man konnte ihn aber durch weitere Behandlung auch gegen dieses unempfindlich machen und schließlich völlig arsenfeste Stämme züchten. Diese wurden nun wieder von Trypanrot angegriffen. Die Festigkeit ist demnach eine weitgehend spezifische. Ehrlich betrachtete diese Erscheinung als eine wesentliche Stütze seiner rein chemischen Auffassung, wonach die Wirkung der Chemikalien auf ihrer Verwandtschaft zu bestimmten Rezeptoren der Zelle beruht. Damit ist jedoch keineswegs gesagt, daß nicht auch verschiedene Substanzen auf die gleiche Art von Protoplasma-Bestandteilen wirken können. Als bei Versuchen über Kombinationstherapie arsenfeste Stämme mit gewissen sonst deutlich wirksamen Farbstoffen wie Pyronin, Acridin, Oxazin, Thiazinfarbstoffen behandelt wurden, zeigten sie sich als gänzlich unempfindlich. Auch als Ehrlich im 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid, dem Trypaflavin, einen Farbstoff aus dieser Gruppe gefunden hatte, der sehr stark trypanozid wirkt, versagte er gänzlich gegenüber arsenfesten Stämmen. Die gleichen Zellbestandteile, welche sich mit den Arsenverbindungen vereinigen, zeigen mit hin spezifische Affinität zu den sogenannten *o*-chinoiden Farbstoffen. Fehlen dem arsenfesten Stamm diese Bestandteile, so kann der Farbstoff keinen Angriffspunkt mehr finden. Sehr schön läßt sich dies mit Hilfe des 1.3.6-Triamino-phenazoniumchlorids demonstrieren. Normale Trypanosomen färbt die Lösung des rotviolettten Farbstoffes stark an, völlig arsenfeste Stämme bleiben ungefärbt.

Bei dem erfolgreichen Versuch, den umgekehrten Weg einzuschlagen und Trypanosomen zunächst fest gegen *o*-chinoide Farbstoffe zu machen, wurde eine Beobachtung von weittragender Bedeutung gemacht. Die gegen Pyronin oder Trypaflavin festen Stämme waren nicht nur arsenfest, sondern man konnte auch bei dieser Arbeitsweise an gewissen Arten von Trypanosomen eine deutliche morphologische Veränderung wahrnehmen. Bei *Trypanosoma brucei* verschwand das unter dem Namen Blepharoblast bekannte Zellorgan. Man konnte diesen Stamm durch Hunderte von Generationen weiterzüchten, ohne daß sich dieser Nebenkern regenerierte. Die durch äußere Einflüsse erworbene Eigenschaft war vererblich. Von einer Anwendung des bekannten Prinzips der Selektion in dem Sinne, daß etwa die blepharoblastfreien Individuen übrig geblieben seien, konnte keine Rede sein, denn man konnte deutlich die Wanderung und das Verschwinden des Organs beobachten. Hier griffen Ehrlichs Arbeiten hinüber auf das Gebiet der Entwicklungs- und Fortpflanzungslehre und lieferten der Biologie fundamentales Versuchsmaterial. Daß bei der Zellteilung ein bei der Mutterzelle vernichteter Bestandteil des Protoplasmas, auch wenn er besondere Funktionen und Organstruktur hatte, in der Tochterzelle

nicht wieder erschien, war schließlich zu verstehen; wie war es aber, wenn die Fortpflanzung nicht durch Teilung, sondern durch Befruchtung vor sich ging, kam dann wieder der Urtypus zur Geltung? Da der Entwicklungskreis durch Befruchtung bei Trypanosomen sich im Körper der übertragenden Tiere (Glossinen, Läuse) abwickelt, wurde ein arsenophenylglycin-fester Stamm auf die Rattenlaus übertragen und, nachdem in dieser Befruchtung und Umbildung zu Ookineten stattgefunden hatte, mit den entstandenen Trypanosomen Ratten infiziert. Es zeigte sich, daß der Urtypus wieder hergestellt war, denn die Ratten reagierten normal auf Arsenophenylglycin. Anders verhielten sich salvarsanfeste Spirochäten, welche die erworbene Eigenschaft auch nach Übertragung durch Zecken beibehielten. Abgeschlossen sind diese Arbeiten, bei denen Ehrlich namentlich durch Werbitzki und Gonder unterstützt wurde, noch nicht.

Die systematische Anwendung chemischer Begriffe und Methoden, von der alle diese Untersuchungen durchdrungen sind, war nur einem Manne möglich, der selbst rein chemisch zu denken und zu arbeiten verstand. Auch auf diesem Gebiete wurde Ehrlich von plastischen Vorstellungen geleitet, und gerne benutzte er die Gelegenheit, um Fragen der Konstitution, der Stereochemie, der Affinität zu erörtern. Aus solchen Gesprächen ist eine kleine Schrift hervorgegangen, die ich 1914 auf Anregung Ehrlichs veröffentlicht habe. (Kinetische Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen.)

Ehrlichs Interesse wandte sich in erster Linie stark reaktiven Substanzen zu, wie Nitrosoverbindungen, Dimethylamino-benzaldehyd, Naphthochinon-sulfonsäure. Aus Nitroso-dimethylanilin und Säurechloriden wurden sehr reaktive Kondensationsprodukte erhalten¹⁾. Gemeinsam mit Franz Sachs untersuchte er Kondensationsprodukte von Azoniumbasen vom Typus des Flavindulins mit Verbindungen wie Acetessigester, Desoxybenzoin und anderen Substanzen, die eine Methylengruppe enthalten²⁾, wobei neue Farbstoffe entstanden. Eine Reihe weiterer Arbeiten behandelt die Einwirkung von Nitrosokörpern auf Methylenverbindungen und der durch Vereinigung der NO- und CH₂-Gruppe entstehenden Azomethinverbindungen —N=CH—. Aus Nitroso-dimethylanilin und Benzylcyanid entsteht z. B. die Verbindung N(CH₃)₂.C₆H₄.N:C(CN).C₆H₅, die sich mit Mineralsäuren glatt in Dimethyl-*p*-phenyldiamin und Benzoylcyanid spaltet. Diese Reaktionen sind dann von Ehrlich, F. Sachs und dessen Schülern eingehend bearbeitet worden³⁾.

¹⁾ B. 26, 1756 [1893].

²⁾ B. 31, 3073 [1898].

³⁾ B. 32, 2341 [1899]; 33, 959 [1900]; 34, 3047 [1901]; 35, 1224 [1902] usw.

In der Hoffnung, die therapeutischen Eigenschaften des Cocains zu verbessern, stellte Ehrlich eine große Zahl von Derivaten durch Substitution des Benzoylrestes her¹⁾. Das Amino-cocain wurde zu weiteren Kondensationsprodukten und der Herstellung von Azofarben benutzt.

Die »Diazoreaktion des Harns« gab Veranlassung zur Untersuchung der Einwirkung von Diazokörpern auf Bilirubin und ähnliche Substanzen²⁾. Im Anschluß an die Dimethylamino-benzaldehyd-Reaktion wurden Untersuchungen über zahlreiche Kondensationen dieses Körpers ausgeführt. Zu umfangreichen Arbeiten führte die Einwirkung der 1.2-Naphthochinon-4-sulfonsäure mit aromatischen Basen³⁾. Der Nachweis von Anilin mit Hilfe dieser Säure gehört zu den schärfsten Erkennungs-Reaktionen. Noch in einer Verdünnung von 1:1000000 wird Anilinlösung deutlich rot gefärbt, und leicht ließ sich damit nachweisen, in welchen Organen und Gewebsteilen sich Anilin bei Vergiftung findet. Anders als vorausszusehen, verlief die Einwirkung der Säure auf Methylenverbindungen, da nicht ein O-Atom mit den H-Atomen der CH₂-Gruppe reagierte, sondern die Sulfogruppe abgespalten wurde und das Methylen-C-Atom an ihre Stelle trat⁴⁾. Eine solche Abspaltung wurde auch beobachtet bei der Kondensation von Dimethyl-*p*-phenylendiamino-thiosulfosäure zu einem naphthalinhaltigen Thiazinfarbstoff.

Als die Gruppe der »ortho-chinoiden« Farbstoffe bei den chromotherapeutischen Arbeiten besonders interessante Resultate gab, bearbeitete Ehrlich gemeinsam mit Benda dieses Gebiet. Eine Methode zur Darstellung des 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorids (des Trypaflavins) wurde aufgefunden⁵⁾. Aus dem Pyronin wurde das blaue Cyan-trypaflavin, aus dem gelben Trypaflavin das bläulich-rote Cyan-trypaflavin, aus dem Acridiniumorange ein tiefvioletttes Cyanderivat hergestellt. Die Untersuchung ergab, daß in diesen Farbstoffen CN an das C-Atom des Mittelringes getreten war, und daß merkwürdigerweise die so entstandene Gruppe —C.CN— den gleichen Einfluß auf den Ton der Farbe ausübt wie ein N-Atom an gleicher Stelle des Moleküls. Behandelt man diese Cyanfarbstoffe mit Ätzalkalien, so gehen sie in die entsprechenden farblosen Acridone über. Werden diese reduziert, so entstehen wieder Farbstoffe, indem die zwei durch Abspaltung des Acridin-Sauerstoffs vorübergehend freierwerdenden Reste sich zu einem Doppelmolekül vereinigen. Geht man

¹⁾ Ehrlich und Einhorn, B. 27, 1870 [1894].

²⁾ H. 1900, 411.

³⁾ Ehrlich und Herter, H. 1904, 379.

⁴⁾ B. 38, 3685 [1905].

⁵⁾ B. 45, 1787 [1912].

z. B. vom Trypaflavin aus, so gelangt man so zu einem orangegefärbten Bis-trypaflavin, in dem die zwei C-Atome des Acridinringes mit einander verbunden sind. Zu diesem Arbeitsgebiet gehört auch die Herstellung von Selenazinfarbstoffen¹⁾ und des Diamino-selenopyronins²⁾.

Auf dem Gebiete der Farbstoffe und ihrer Zwischenprodukte hat Ehrlich durch die Anforderungen, die er an die Laboratorien aller Teerfarbenfabriken stellte, vielfach Anregungen gegeben. So ist z. B. die Entdeckung der Rhodamine darauf zurückzuführen, daß Ehrlich ersuchte, ihm das noch nicht bekannte Dimethyl-*m*-aminophenol herzustellen.

Eine umfassende Bearbeitung haben die aromatischen Arsenverbindungen durch Ehrlich und seine Mitarbeiter erfahren, von denen Benda, Berthelm und Karrer in erster Linie zu nennen sind. Der Ausgangspunkt war die Aufklärung der Konstitution der *p*-Amino-phenylarsinsäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$, die in Anlehnung an die analoge Sulfanilsäure als Arsanilsäure bezeichnet wurde. Bei ihrer Darstellung aus Anilin und Arsensäure wurde die gleichzeitige Bildung eines sekundären Derivats, einer Diaminodiphenylarsinsäure, $(\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4)_2\text{AsO} \cdot \text{OH}$, beobachtet. Aus den Homologen und Halogenderivaten des Anilins wurden die entsprechenden Substitutionsprodukte der Arsanilsäure gewonnen. Paraproducte reagierten meist schwer und gaben Derivate der *o*-Amino-phenylarsinsäure. Die Arsanilsäure läßt sich mit Aldehyden, z. B. Dimethylamino-benzaldehyd, zu gut charakterisierten Verbindungen vereinigen; sie läßt sich glatt diazotieren, und der Austausch der Diazogruppe gegen OH, Cl usw. gelingt ohne Veränderung der Arsinsäuregruppe. Organische Säurechloride liefern Acylverbindungen (Arsacetin), und leicht gelingt die Herstellung des Glycins, Urethans, Harnstoffs und Thioharnstoffs. Aus der Fülle der ferner untersuchten Derivate sei die Anthranilarsinsäure erwähnt, die durch Oxydation der *o*-Methyl-*p*-acetaminophenylarsinsäure erhalten und die in Salicylarsinsäure übergeführt wurde.

Ein großes Arbeitsgebiet erschloß sich, als Ehrlich die Untersuchung der Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate in Angriff nahm. Das erste Ergebnis war die Darstellung eines *p*-Amino-phenylarsinoxids, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}$, aus dem durch weitere Reduktion das *p*, *p'*-Diamino-arsenobenzol, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{As} = \text{As} - \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, entstand. Diese Reduktionsprodukte sind erheblich reaktiver und zersetzlicher als das Ausgangsmaterial. Das Ar-

¹⁾ B. 47, 1058 [1914].

²⁾ B. 48, 502 [1915].

senobenzolderivat addiert ungemein leicht Sauerstoff, aber auch das Aminophenylarsenoxyd ist sehr additionsfähig und verbindet sich z. B. mit Chlor-essigsäure zu $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$. Unter den zahlreichen Arsenoverbindungen, deren Herstellung nun folgte, lenkte sich die Aufmerksamkeit besonders auf das Arsenophenyl-glycin, die Arsenophenyl-oxyessigsäure, die Arsenophenyl-thioglykolsäure und das *p,p'*-Dioxy-arsenobenzol. Die Reindarstellung aller dieser Körper bot insofern experimentelle Schwierigkeiten, als sie sich schon an der Luft leicht oxydieren. Aus Erwägungen, die bereits dargelegt wurden, strebte Ehrlich nach einem durch *ortho*-ständige OH- und NH_2 -Gruppen substituierten Arsenobenzol. Es gelang, durch Nitrieren der Oxalylarsanilsäure eine Nitrogruppe in die *ortho*-Stellung der Aminogruppe einzuführen. Wurde die Lösung der Nitroaminosäure mit Ätzalkali erwärmt, so wurde NH_2 gegen OH ausgetauscht, und man erhielt die *p*-Oxy-*m*-nitro-phenylarsinsäure. Diese liefert bei energischer Reduktion unmittelbar das *p,p*-Dioxy-*m,m*-diamino-arsenobenzol, das Salvarsan. Eine große Zahl von Derivaten dieses Körpers wurde hergestellt, insbesondere wurden auch die Isomeren auf verschiedenen Wegen gewonnen. Die wichtige, leichtlösliche Verbindung mit Formaldehydsulfoxylat, das Neo-salvarsan, wurde bereits erwähnt. Auch eine leichtlösliche Salvarsan-dicarbonsäure wurde später hergestellt¹⁾, doch verringert die Carboxylgruppe den therapeutischen Wert. Interesse verdient von den Derivaten des Isosalvarsans (*p,p*-Diamino-*m,m*-dioxy-arsenobenzol) die Dichlorverbindung, von der die kleinsten Spuren bei Mäusen intensiven, andauernden Ikterus hervorrufen. Außer den Aminoxyverbindungen wurden auch namentlich die Polyaminoverbindungen hergestellt, von denen neuerdings die Hexaaminverbindung und ihre Derivate als therapeutisch wirksam erkannt wurden.

Versuche, durch Spaltung der Arsenoverbindung durch starke Reduktionsmittel in Gegenwart von Mineralsäure analog wie bei den Azoverbindungen zu Körpern mit der Arsingruppe $-\text{AsH}_2$ zu gelangen, waren von Erfolg. Die Arsinverbindungen sind äußerst oxydable, aber gut charakterisierte Substanzen. Werden sie im molekularen Verhältnis mit Arsinoxidverbindungen zusammengebracht, so entsteht durch Vereinigung der $-\text{AsH}_2$ - mit der $-\text{AsO}-$ Gruppe unter Wasserabspaltung die Arsenogruppe, und man kann auf diesem Wege zu unsymmetrischen Arsenoverbindungen gelangen. Ausgehend von der Beobachtung, daß die Reduktion der einzelnen Arsinoxidverbindungen zur Arsinverbindung verschieden rasch verläuft, wurde ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung der unsymmetrischen

¹⁾ B. 47, 1873 [1914].

Arsenoverbindung durch gleichzeitige Reduktion verschiedener Phenylarsinsäurederivate gefunden.

Die AsH_2 -Verbindungen führten zu neuen Körpergruppen, die dadurch entstehen, daß man sie mit Sauerstoffverbindungen oder Halogenderivaten des Antimons oder Wismuts zusammenbringt. Durch Vereinigung von *p*-Oxy-*m*-amino-phenylarsin mit Phenylstibinchlorid wurde eine unsymmetrische Arseno-Stibino-Verbindung erhalten, welche die Gruppe $-\text{As}=\text{Sb}-$ enthält. Wismutchlorid verband sich mit der Arsinverbindung zu einem Arseno-Bismuto-Körper. Während die Derivate des Arsenobenzols nur schwach gelblich gefärbt sind, besitzen die Arseno-Stibino-Verbindungen gelbbraune, die Arseno-Bismuto-Verbindungen schwarze Farbe ¹⁾.

Versuche, die Doppelbindung der Arsenogruppe durch Anlagerung aufzuheben und Hydrarsenoverbindungen zu erhalten, gelangen nicht, doch führte der Umweg über die Additionsprodukte von Jodmethyl an Phenylarsenoxyde zu Derivaten des Diphenyldimethylarsins, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{As}(\text{CH}_3) \cdot \text{As}(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, farblosen, schön krystallisierenden, aber wenig wirksamen Körpern ²⁾.

Weitere Untersuchungen bewegten sich in der Richtung, die Nebenvalenzen der in der Arsenoverbindung nur mit 3 Valenzen gebundenen Arsenatome zur Bildung von Komplexsalzen zu benutzen. Es ergab sich, daß Arsenobenzol und seine Derivate im Stande sind, sich mit Metallsalzen, wie Goldchlorid und Kupferchlorid, zu gut charakterisierten Komplexsalzen zu vereinigen. Es gelang, zwei deutlich unterschiedene Reihen zu isolieren, bei denen je eines oder zwei Moleküle des Metallsalzes angelagert sind. Die Körper sind meist stark gefärbt. Das orangerote Produkt aus 1 Mol. Salvarsan und 1 Mol. CuCl_2 zeigt wertvolle therapeutische Eigenschaften. Die Beschreibung dieser Körper bildet den Gegenstand der letzten Veröffentlichung Ehrlichs ³⁾. Als sie erschien, hatte bereits der Tod seine Augen geschlossen.

Bei einem Forscher wie Ehrlich ist es unmöglich, im Rahmen eines Nachrufs auch nur annähernd alle seine Arbeiten zu würdigen oder auch nur seine Veröffentlichungen aufzuzählen. Ein vollständiges, alle Publikationen bis 1. Februar 1914 umfassendes Verzeichnis ist von H. Sachs in der Festschrift zusammengestellt worden, die Ehrlich an seinem 60. Geburtstage überreicht wurde ⁴⁾.

¹⁾ B. 46, 3564 [1913].

²⁾ B. 48, 350 [1915].

³⁾ B. 48, 1634 [1915].

⁴⁾ Verl. G. Fischer, Jena.

Im Vorstehenden habe ich versucht, Ehrlichs wissenschaftliche Werke und die Entwicklung seiner Gedanken darzulegen. Manches wird wohl verständlicher, wenn man Ehrlichs Lebensschicksale kennt.

Geboren am 14. März 1854 in der kleinen schlesischen Stadt Strehlen, mußte Ehrlich in jungen Jahren die Heimat verlassen, da seine Eltern ihm eine bessere Schulbildung mitgeben wollten, als dies in Strehlen zu ermöglichen war. Er wurde nach Breslau in das Magdaleneum geschickt. Hier absolvierte er — nur hervorragend im Latein und Mathematik —, und auch das erste Semester brachte er in Breslau zu, damals noch unentschlossen, welches Fach er ergreifen sollte. Eine glückliche Fügung führte ihn nach Straßburg zu Waldeyer. Gefesselt von der theoretisch-wissenschaftlichen Methode dieses Forschers, war es dem jungen Studenten klar; wo er das Feld seines Studiums zu suchen hatte. Stets hat sich Ehrlich als Schüler Waldeyers bekannt. In einer ihm gewidmeten Schrift: »Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie« schrieb er 1911:

»Und so darf ich denn an diesem Tage wieder mit frohbewegtem Herzen als Ihr dankbarer Schüler nahen. Ich habe zeitlebens nichts getan, als das Samenkorn, das Sie in mich gelegt, zu hüten und zu pflegen mich bemüht.«

1877 kehrte Ehrlich zur Ablegung des Staatsexamens nach Breslau zurück. In wissenschaftlichen Kreisen durch seine Originalität und Tüchtigkeit bekannt, wurde er schon 1878 als Oberarzt in die erste medizinische Klinik von Frerichs nach Berlin berufen, und erhielt, nachdem er drei Jahre die Abteilung selbständig geleitet, den Professortitel.

Bei einem Besuch in der Heimat (1883) fand Ehrlich die Gefährtin seines Lebens, Hedwig Pinkus, eine Frau, die durch aufopfernde Liebe, durch Klugheit und praktische Lebensauffassung den Lebensweg ihres Gatten zu ebnen und zu verschönern wußte. Zwei Töchter, die in glücklicher Weise die Eigenschaften der Eltern vereinen, waren die Quelle dauernder Freude in dem arbeitserfüllten Leben Ehrlichs.

Nach Frerichs Tode blieb Ehrlich noch bis 1885 bei dessen Nachfolger Gebhardt. Wie fleißig er neben dieser klinischen Tätigkeit wissenschaftlich arbeitete, beweist am besten das Erscheinen seiner grundlegenden Arbeit über das Sauerstoff-Bedürfnis der Organismen im Jahre 1885. In diese Zeit fällt ein für Ehrlichs weitere Entwicklung wichtiges Ereignis. Am 24. März 1882 hatte Koch die Entdeckung des Tuberkelbacillus in einer Sitzung der Berliner Physiologischen Gesellschaft mitgeteilt. Ehrlich beschreibt diese Stunde mit folgenden Worten:

»Es war in einem kleinen Raume des Physiologischen Instituts, als Koch in schlichten klaren Worten unter Vorlegung zahlloser Präparate und Beweisstücke die Ätiologie der Tuberkulose mit überzeugender Kraft darlegte. Jeder, der diesem Vortrag beigewohnt hatte, war ergriffen, und ich muß sagen, daß mir jener Abend stets als mein größtes wissenschaftliches Erlebnis in Erinnerung geblieben ist.«

Bei den Arbeiten über den Tuberkelbacillus, durch die er Koch gegen seine Kritiker erfolgreich verteidigte, hatte sich Ehrlich eine glücklicherweise leichte Infektion zugezogen. Er unterzog sich einer Tuberkulinkur, doch mußte er zur Herstellung seiner Kräfte ein südlicheres Klima aufsuchen und unternahm, begleitet von seiner Frau, Reisen in Italien und Ägypten (1888—1889). In dieser einzigen Erholungszeit des arbeitsreichen Lebens, bei stürmischen Seefahrten und ungewohnten Ritten in der Wüste, reiften neue Gedanken. Völlig geheilt zurückgekehrt, fand Ehrlich keine Stelle, keinen Arbeitsplatz frei. Aber die Untersuchungen, die er vorhatte (die Immunitätsarbeiten mit Ricin und Abrin) duldeten keinen Anschub. Er mietete in der Steglitzerstraße einige leere Zimmer und richtete sie als primitives Laboratorium ein. Aber schon im nächsten Jahre bot ihm Koch der aus Indien zurückgekehrt war, einen Platz in dem von ihm geschaffenen »Hygienischen Institut« an, und 1891 übergab er ihm das neubegründete »Institut für Infektionskrankheiten«. Hier was es, wo Ehrlich seine Arbeiten auf dem Gebiete der Serum-Immunität zur Ausführung brachte, wo er die Entdeckung Behrings fördern half und die Serumtherapie der Diphtherie auf feste Grundlagen stellte.

Diese Arbeiten hatten Ehrlich in nähere Berührung mit Ministerialdirektor Althoff gebracht, auf dessen Betreiben für ihn eine besondere Arbeitsstätte, das »Institut für Serumforschung«, in Steglitz erbaut wurde. Im Frühjahr 1896 bezog Ehrlich dieses zunächst in ziemlich bescheidenen Ausmaßen gehaltene, aus zwei einstöckigen Häuschen bestehende Forschungsinstitut. Immer mehr nahm die Bedeutung von Ehrlichs Arbeiten zu, und seine Freunde im Ministerium, Friedr. Althoff und Martin Kirchner, bemühten sich, eine größere Wirkungsstätte für ihn zu schaffen. Hierzu bot sich die Gelegenheit, als der Oberbürgermeister von Frankfurt a. M., Adickes, angeregt durch die dortigen wissenschaftlichen Kreise, die Bereitwilligkeit der Stadt erklärte, Platz und Mittel zur Errichtung eines Forschungsinstituts zur Verfügung zu stellen. Es entstand das »Kgl. Institut für experimentelle Therapie«, dessen Leitung Ehrlich 1899 übernahm, und an dessen Spitze er bis zu seinem Tode stand. Seine Anwesenheit in Frankfurt gab Anregung zu einer bedeutenden Stiftung,

die Frau Franziska Speyer zum Zwecke der Erweiterung von Ehrlichs Forschungsstätte machte. Neben dem Institut wurde das »Speyer-Haus« errichtet, das namentlich auch vorzüglich eingerichtete chemische Laboratorien enthält, die bis dahin gefehlt hatten. 1906 wurde es bezogen, und nun konnte Ehrlich unbehindert an die Verwirklichung der großen, ihm vorschwebenden Ziele gehen. Neben der wissenschaftlichen war auch eine Fülle organisatorischer Arbeit zu leisten, doch wurden durch die tätige Mithilfe von Ministerialdirektor Schmidt alle Schwierigkeiten überwunden.

Zahlreiche Ehrungen wurden dem berühmt gewordenen Forscher zuteil. Der Nobelpreis wurde ihm 1908 verliehen; er wurde zum Wirklichen Geheimen Rat mit dem Prädikat Exzellenz ernannt (1911), und — was ihm besondere Freude bereitete — die Deutsche Chemische Gesellschaft erwählte ihn im April 1913 zu ihrem Ehrenmitgliede. Wie sehr er von allen Seiten verehrt wurde, zeigte sich, als 1914 an seinem 60. Geburtstage sich seine Freunde und Schüler versammelten, um ihn zu feiern und ihm eine Festschrift zu überreichen.

Aber leider brachten die letzten Jahre seines Lebens auch manches Unerfreuliche. Durch die Einführung des Salvarsans in die Therapie kam Ehrlich wieder unmittelbar in Berührung mit der praktischen Medizin. Seine Korrespondenz stieg ins Ungeheure. Zu den sich immer mehr häufenden Arbeiten in den Instituten kamen umfangreiche literarische Aufgaben, wie sie die Bewältigung der in- und ausländischen Salvarsan-Veröffentlichungen und ihre systematische Herausgabe mit sich brachte. Die Anstrengung an Geist und Körper glich die Freude über den Erfolg und über die Heilung so vielen Elends aus. Um so schwerer empfand er es, als von sensationslüsternen Kritikern Vorwürfe gegen ihn erhoben wurden, die seine persönliche und wissenschaftliche Ehre berührten. Eine dieser von einer Gruppe seiner Gegner inspirierten Aktionen führte zu einem Prozeß, in dem er als Zeuge geladen war. Da saß nun der Wohltäter der Menschheit im Gerichtssaale, bleich und aufgeregt, sich als der eigentliche Angeklagte fühlend. Erfolgte auch Verurteilung des Verleumders, so bereiteten ihm doch diese Beweise von Undank und Unkenntnis tiefen, seelischen Schmerz. Seine ohnehin durch Überarbeitung und Anlage zur Arterienverkalkung geschwächte Gesundheit kam ins Wanken. Am 20. August 1915 endete sein Leben.

Ehrlich hat es verstanden, einen Kreis von Schülern heranzubilden, und man darf hoffen, daß sie sein Werk im Sinne des genialen Schöpfers fortsetzen. Man braucht nur an Namen wie J. Morgenroth, M. Neißer, H. Sachs, A. v. Wassermann zu erinnern, um in dieser Hinsicht beruhigt zu sein. Auch im Auslande hat Ehrlich

viele Vertreter seiner Schule zu verzeichnen, wie Herter, Levaditi, Shiga, Hata. Durch zahlreiche Vorträge, besonders auch in England und Amerika, hat er seinen Ideen weite Verbreitung gegeben. Mit seinen Schülern und andern hervorragenden Forschern blieb er in dauerndem Briefwechsel. Einer seiner letzten Briefe (vom 28. Juni 1915) ist eine Antwort an Dr. Riesgo vom Hygienischen Institut in Madrid, worin er schreibt:

»Außerordentlich glücklich bin ich über das tiefe Verständnis, welches Sie der jetzigen Zeitlage entgegenbringen. Auf jeden Fall hat Deutschland ein gutes Gewissen.«

Hier kommt ein Lebensgrundsatz zum Ausdruck, den er oft betonte, und den er in der Antwort auf die Ansprache bei seiner Geburtstagsfeier in die Worte kleidete:

»Kein Forscher braucht eine wissenschaftliche Kritik zu fürchten, »der ein reines Gewissen hat. Theorien sind notwendig, aber sie »kommen und vergehen; bestehen bleiben die Tatsachen.«

A. v. Weinberg.
